心理科学进展 2018, Vol. 26, No. 4, 657–666
Advances in Psychological Science DOI: 10.3724/SP.J.1042.2018.00657

经颅直流电刺激在注意缺陷多动障碍治疗中的应用*

成 梅[1] 杨 燕[1] 尹华站[2]

([1]重庆师范大学教育科学学院, 重庆 401331)
([2]湖南师范大学, 认知与人类行为湖南省重点实验室, 长沙 410081)

摘 要 经颅直流电刺激(tDCS)治疗注意缺陷多动障碍(ADHD)主要是选取患者的背外侧前额叶(DLPFC)作为刺激区域, 通过调节其皮层兴奋性, 从而缓解其 ADHD 的症状和改善其受损的认知功能。针对 tDCS 在 ADHD 治疗研究中的问题, 未来可从有效性、确定最佳刺激参数、个体差异、不同亚型及与其他疗法联合使用等五个方面来进一步研究。

关键词 注意缺陷多动障碍; 经颅直流电刺激; 背外侧前额叶

分类号 R395

1 引言

注意缺陷多动障碍(Attention Deficit Hyperactivity Disorder,以下简称 ADHD)是以注意力不集中、易冲动和活动过度为特征的慢性神经心理障碍, 并伴有学习困难和认知障碍(American Psychiatric Association, 2013)。美国《精神障碍诊断与统计手册》第 5 版(DSM-V)将 ADHD 分为注意缺陷为主型、多动/冲动为主型和混合型。在儿童精神类疾病谱排序中, ADHD 以 9.5%的患病率排在首位(朱庆庆, 古桂雄, 花静, 2015), 并有 15%~60%的 ADHD 患儿病情会持续至成人, 导致其社会功能受损和出现反社会行为等(Wei et al., 2011)。因此, ADHD 及其治疗愈发引起人们的关注。目前, 关于 ADHD 的治疗主要有药物治疗、心理治疗、脑电生物反馈治疗和联合治疗等。然而, 药物治疗患者的长期效果有限, 并有一定副作用。心理治疗对患者的注意缺陷、冲动、多动等症状的疗效不尽如人意(Dulcan, 1997)。也有研究认为, 对 ADHD 患者进行脑电生物反馈治疗并不能改善患者多动、冲动症状(靳彦琴, 姚梅玲, 段桂琴, 王亚哲, 2015)。对于联合治疗, 目前报告较多的是脑电生物反馈治疗联合药物治疗(González-Castro, Cueli, Rodríguez, García, & Álvarez, 2016), 结果发现通过结合各自优势比单独药物治疗疗效更好。总之, 各种治疗 ADHD 方法和手段方兴未艾。

近年来, 国外有研究报告了采用经颅直流电刺激(transcranial direct current stimulation, 以下简称 tDCS)技术治疗 ADHD, 并已展开临床实验(Cosmo et al., 2015a; Soltaninejad, Nejati, & Ekhtiari, 2015)。tDCS 利用恒定、低强度的微弱电流来调节皮层兴奋性, 从而使大脑功能发生改变(Jacobson, Koslowsky, & Lavidor, 2012)。国外已有研究证明对 ADHD 进行 tDCS 治疗后可以改善患者的症状, 这为治疗 ADHD 患者提供了新的研究方向。

2 ADHD 脑功能异常

近年来, 神经影像学技术在脑结构和功能研究方面运用较多, 目前已应用于 ADHD 的研究中(Wankerl et al., 2014)。结构影像学研究表明, 额叶、纹状体和基底神经节是与 ADHD 有关的脑区。脑功能学研究表明, ADHD 儿童前额叶皮质局部血流量为低灌注, 在药物治疗后, 增加了基底线和中脑的血流量, 但前部皮质降低, 特别是脑的运动皮质区, 说明他们大脑执行功能回路较健康人存在功能差异(静进, 2012)。静息态功能性磁共振成像(resting functional magnetic resonance imaging, resting-fMRI)研究也发现, 与对照组相比, ADHD

收稿日期: 2017-03-28
* 国家自然科学基金面上项目(31671125)、教育部人文社科基金青年项目(16XJC190002)资助。
通信作者: 尹华站, E-mail: yhz1979@sina.com

患儿左额上回和感觉运动皮层的低频振荡振幅(amplitude of low frequency fluctuation, ALFF)较高, 而双侧前、中扣带回及右侧额中回 ALFF 值较低, 并发现右侧额中回 ALFF 最大值与威斯康星分类卡片测验(Wisconsin Card Sorting Test, WSCT)得分显著相关(Yang et al., 2011), 且与正常儿童在前、后扣带回皮层和腹内侧前额叶皮层有差异, 并在小脑、运动皮层和颞叶有显著差异(Liang et al., 2012)。张晓燕等人(2015)也发现额叶、颞叶、小脑的静息态 ALFF 值与 ADHD 的多动指数显著相关。另一项脑功能连接的研究结果表明, 在静息状态下, ADHD 患儿以背侧前扣带回为种子点的脑连接网络存在异常(谢娜, 孙龙伟, 徐守军, 曾伟彬, 2016)。此外, 张晓燕等人(2015)对不同亚型 ADHD 儿童 r-fMRI 的研究发现, 他们在低频振幅存在差异。在左额下回和右楔前叶等脑区, 注意缺陷型患儿的 ALFF 值显著低于对照组; 在左额中回、右楔前叶、右边缘叶扣带回等脑区, 混合型患儿的 ALFF 值显著低于对照组; 在双侧颞叶、右枕叶楔状叶和左侧扣带回等多个脑区, 混合型患儿的 ALFF 值显著低于注意缺陷型患儿。

对成人 ADHD 的研究发现, 他们的前额叶、基底节和小脑蚓状体的体积明显减小(Toone, 2004)。另有研究发现, ADHD 患者的纹状体也存在异常(Alexander, DeLong, & Strick, 1986; Durston et al., 2004; Schulz, Newcorn, Fan, Tang, & Halperin, 2005)。因此, 大量研究认为 ADHD 患者的症状可能与大脑额叶−纹状体−小脑神经回路异常有关(Booth et al., 2005; Valera, Faraone, Murray, & Seidman, 2007)。此外, ADHD 的发生还与小脑和基底节有关。有文献报道, 基底节参与了执行功能(Jackson, Marrocco, & Posner, 1994), 其中尾状核更是参与了认知功能(Beiser, Hua, & Houk, 1997)。还有研究发现, 小脑和基底节与前额叶皮质有神经联系(Berger & Posner, 2000), 这些联系是额叶具备各种功能的解剖生理学基础。而对不同亚型 ADHD 患者的研究发现, 与混合型比较, 部分多动型患者在左侧运动前区和前额叶激活较多, 在右侧颞叶, 双侧小脑和背侧丘脑、脑桥、脑干的激活较少, 在顶叶皮质和纹状体没有差异(Spencer et al., 2013)。由此可以看出, 成人 ADHD 患者主要也是前额叶皮层存在异常(Snyder et al., 2008; Toone, 2004)。

综上, 不管是 ADHD 儿童还是 ADHD 成人, 主要是前额叶皮层存在异常。但关于 ADHD 儿童与 ADHD 成人的脑功能异常是否存在差异目前未见相关文献报道。但最新研究表明, ADHD 儿童和 ADHD 成人的病因不同, 他们有着不同的发展轨迹(Caye et al., 2016)。这可能为研究 ADHD 儿童与 ADHD 成人的机制是否存在差异提供了方向。因此, 在临床实践和研究中应区别对待 ADHD 成人和 ADHD 儿童, 未来研究应探讨两者的病理生理机制、治疗反应和愈后是否存在差异。

3 tDCS 与 ADHD 的治疗

在 20 世纪 60 年代, tDCS 的研究已经较为系统化。它与经颅磁刺激(Transcranial Magnetic Stimulation, TMS)相比, 电流刺激较弱, 对人体具有安全性, 刺激后的疗效比 TMS 持久, 且便于携带, 价格较 TMS 低廉, 是一种很有潜力的治疗方法(王晓静, 汤永隆, 李兵, 2016)。

3.1 tDCS 的作用原理

tDCS 通过盐水浸湿的电极向大脑皮层发送恒定的低频直流电, 电流从阳极流入, 从阴极流出, 在阳极与阴极之间形成回路。其中一部分电流分散在头皮上, 另一部分穿透颅骨到达脑内, 引起颅内电流。这些微弱电流通过刺激大脑皮层来调节皮层兴奋性和自发性神经活动(Nitsche, Boggio, Fregni, & Pascual-Leone, 2009)。其中, 阳极刺激增强大脑皮质的兴奋性, 使静息电位去极化; 阴极刺激降低大脑皮质的兴奋性, 使静息电位超极化; 假刺激常作为对照刺激。tDCS 的治疗效果可以持续一个小时甚至更长时间, 这与所采用的刺激强度和时长有关(Antal, Kincses, Nitsche, Bartfai, & Paulus, 2004; Nitsche et al., 2003)。

3.2 tDCS 的安全性与刺激参数

从目前的研究结果来看, tDCS 是一项较为安全的脑刺激技术。Gillick 等人(2015)评估了单个疗程的 tDCS 在先天性轻偏瘫中的安全性和可行性, 发现 tDCS 耐受性良好, 并没有发生患者运动功能恶化的情况, 患者的生命体征也没发生变化。从身体反应上看, tDCS 只是引发了刺激部位轻微的刺痛感、痒感、少量的灼伤、疲劳和嗜睡(Andrade et al., 2014; Krishnan, Santos, Peterson, & Ehinger, 2015; Moliadze et al., 2015a)。另外,

Andrade 等人(2014)调查了 14 名遭受不同精神障碍(表达性语言障碍、运动障碍、广泛性发育障碍、阿斯伯格综合征)的儿童, 对他们进行 30 分钟的电流强度为 2 mA 的 tDCS 治疗(10 天以上), 主要不良反应是情绪变化、皮肤感觉不适(瘙痒、刺痛、烧灼)、头痛和嗜睡。作者推断这些症状可能是由于疾病本身而不是刺激引起。对 12 名精神分裂症儿童进行 2 mA 的 tDCS 治疗, 每次 20 分钟, 共 10 个疗程, 结果也表明 tDCS 具有安全性和耐受性(Mattai et al., 2011)。Krishnan 等(2015)更是系统评估了 tDCS 在儿童和青少年中的不良反应。他们发现皮肤感觉(瘙痒, 刺痛, 发红, 头皮不适等)是最常见的不良反应, 然而, 情绪变化似乎并不是一个关键的问题。因此, 从已有的研究结果可以看出 tDCS 是一项较为安全的脑刺激技术。其安全性主要与电极安放位置、刺激强度的大小及刺激时间的长短有关(Poreisz, Boros, Antal, & Paulus, 2007)。而这些参数的设置又决定了刺激效应及其持续时间。从以上研究结果来看, 1~2 mA 的电流强度和 30 分钟以内的刺激时间是安全的。

此外, 研究者也对 tDCS 在研究和治疗中所采用的刺激参数进行过探讨。譬如, Moliadze 等人(2015a)用 EEG 和运动诱发电位(motor evoked potentials, MEP)测量 19 名儿童(平均年龄 13.9 岁, 范围 11~16 岁)在随机对照交叉试验中用电流强度为 1 mA 的 tDCS 治疗 10 分钟所产生的不良反应。EEG 显示经 tDCS 刺激后绝大多数波段减少, 除了阳极 tDCS 刺激后的 α 波。波谱分析显示经阳极和阴极刺激后, θ 和 β 波减少。MEP 研究结果显示, 经 1 mA 阳极和阴极 tDCS 刺激后振幅增加(Moliadze et al., 2015b)。这个结果与阴极 tDCS 刺激后兴奋性降低的概念形成对比, 因此, 作者用 0.5 mA 进行了相同的实验, 发现在阴极 tDCS 刺激后兴奋性降低, 在阳极 tDCS 刺激后没有改变。他们假设对儿童采用 1 mA 的 tDCS 可能存在天花板效应, 认为儿童中的 0.5 mA 可能对应于成人的 1 mA。因此, 未来研究可以验证这种假设是否成立, 为 tDCS 治疗 ADHD 儿童和 ADHD 成人提供标准化的治疗方案。

3.3　tDCS 治疗 ADHD 的实证研究及作用机制探讨

研究者一般将 tDCS 的目标电极放置在特定的大脑皮层区域, 通过恒定的弱电流刺激来改善相应的脑功能, 从而改善或减轻神经疾病的症状。由于 tDCS 只能刺激皮层区域, 而前额叶在 ADHD 中具有重要作用, 其中, 背外侧前额叶(dorsolateral prefrontal cortex,以下简称 DLPFC)是前额叶皮层中认知网络控制重要的部分(Disner, Beevers, Haigh, & Beck, 2011)。因此, 目前研究者通常选取 DLPFC 作为治疗 ADHD 的目标刺激区域(见表 1)。

研究表明, ADHD 儿童和 ADHD 成人的病因不同, 他们有着不同发展轨迹, 并且该研究不支持 ADHD 成人是 ADHD 儿童青少年必然延续这一假设(Caye et al., 2016)。因此, 下文将两类群体的治疗反应的研究分开进行介绍。

3.3.1　tDCS 治疗 ADHD 儿童与青少年

目前, 不同研究者对 ADHD 儿童与青少年的划分标准不太统一。Bandeira 等(2016)选取 ADHD 儿童的年龄范围是 7~15 岁, Prehn-Kristensen 等(2014)与 Munz 等(2015)是 10~14 岁, 而 Soff, Sotnikova, Christiansen, Becker 和 Siniatchkin (2017)与 Sotnikova, Soff, Tagliazucchi, Becker 和 Siniatchkin (2017)选取的 ADHD 青少年的年龄范围是 12~16 岁, Soltaninejad 等人(2015)是 15~17 岁。而且在不同研究中所涉及的被试往往跨越不同的年龄阶段, 可能既包含了儿童, 也包含了青少年。所以本文没有特别将关于儿童与青少年的研究分开介绍。

已有研究表明, ADHD 的执行功能障碍是由抑制控制缺陷导致(Sonuga-Barke, 2005; Gilbert, Isaacs, Augusta, MacNeil, & Mostofsky, 2011)。Soltaninejad 等(2015)进行了一项随机、单盲、假刺激临床试验, 20 名 ADHD 青少年(15~17 岁)均接受作用于左侧 DLPFC 的阳极、阴极和假刺激 15 分钟、电流强度为 1.5 mA 的 tDCS 治疗。结果发现: 在 Stroop 任务中, 左侧 DLPFC 施加阳极刺激并不能影响抑制控制; 在 Go-Nogo 测试中, 左侧 DLPFC 施加阳极刺激只增加了在 Go 阶段的正确反应比例, 而在左侧 DLPFC 施加阴极刺激则增加了在 Go-Nogo 任务中抑制阶段的抑制准确性。因此, 对患有 ADHD 症状的青少年在其左侧 DLPFC 施加 tDCS 可以改善优势反应抑制的抑制控制。Munz 等人(2015)的研究也发现在 ADHD 儿童(10~14 岁)非快速眼动睡眠期间进行双侧的慢振荡经颅直流电刺激(slow oscillating transcranial direct current stimulation, so-tDCS)也能改善其行

为抑制。此外, Bandeira 等人(2016)对 9 名 ADHD 儿童(7~15 岁)进行了一项开放式研究, 即非对照自动匹配临床实验。在其左侧 DLPFC 施加 2 mA 的阳极刺激 30 分钟, 共 5 个疗程, 阴极刺激施加在右眼眶上, 并在训练期间执行纸牌匹配游戏。用视觉注意测试、数字广度测试、科尔斯立方体测试和抑制控制任务测量注意的变化。结果发现患者的选择性注意得到改善, 并减少了在抑制控制任务中的错误, 且大多数测试显示了较低的错误率和较短的执行时间。

另外, 阳极 tDCS 刺激前额叶皮层已被反复证明可以改善工作记忆, 而 ADHD 患者前额叶皮层觉醒不足和工作记忆缺陷与其临床症状有关(Soff et al., 2017)。Prehn-Kristensen 等人(2014)采用经颅振荡直流电刺激(transcranial oscillating direct current stimulation, toDCS)在 ADHD 儿童(10~14 岁)非快速眼动睡眠第二阶段通过调节慢波活动提高其记忆性能。结果发现, 在 toDCS 刺激后, ADHD 儿童的慢振荡功率增强, 记忆性能提高并达到健康儿童的水平。此外, Soff 等人(2017)为了验证采用 tDCS 调节前额活动能够增强工作记忆性能并减少 ADHD 症状, 对 15 名 ADHD 青少年(12~16 岁)进行 5 天的治疗, 在左侧 DLPFC 施加 1 mA 的阳极刺激或假刺激, 在每个条件之间暂停两周。结果发现阳极 tDCS 显著减少了 ADHD 青少年的注意力不集中和冲动的临床症状。并且显著减少注意力不集中和冲动的临床疗效得到标准化工作记忆测试(Standardized Working Memory Test)的佐证。而所描述的疗效在刺激结束 7 天后更加明显, 这一事实强调了经 tDCS 治疗之后的长期临床疗效和神经心理的变化。这项研究为 tDCS 能够减少 ADHD 青少年症状和改善神经心理功能提供了首项证据, tDCS 成为 ADHD 潜在的治疗手段。另外, tDCS 除了能够调节前额叶活动增加其工作记忆性能之外, 还能增强工作记忆脑网络的活性和连接性(Sotnikova et al., 2017)。Sotnikova 等人(2017)对 16 名 ADHD 青少年(12~16 岁)的左侧 DLPFC 进行 1 mA 20 分钟的阳极刺激, 发现与假刺激组相比, 在 1-back 和 2-back 任务条件下, tDCS 使得患者的左侧 DLPFC、左侧前运动皮质、左侧辅助运动皮质和楔前叶活性增强, 且 tDCS 疗效持久, 在刺激结束 20 分钟后还能影响静息状态下的功能连接。

综上, 采用 tDCS 治疗 ADHD 儿童与 ADHD 青少年, 能够改善儿童与青少年的抑制控制, 并能改善 ADHD 青少年工作记忆性能以及注意力不集中和冲动的临床症状, 还能增强左侧 DLPFC 及更远的大脑区域的神经元活性和连接性。

3.3.2 tDCS 治疗成人 ADHD

虽然 tDCS 已被反复证明可以增强健康及精神病人群的注意和工作记忆, 但其在改善成人 ADHD 症状和功能中可能发挥的作用尚未在临床测量中得到充分阐明(Fregni et al., 2005; Oliveira et al., 2013; Smith et al., 2015; Zaehle, Sandmann, Thorne, Jäncke, & Herrmann, 2011)。在 ADHD 的动物模型中, Leffa 等(2016)发现 tDCS 能够改善短时记忆(short-term memory, STM)缺陷, 这表明 tDCS 在这种疾病中可能发挥作用。而 Cosmo 等(2015b)的研究发现 tDCS 确实能够增强成人 ADHD 大脑功能的连接性, 但是在 Go-Nogo 任务中的行为表现没有显著效果。此外, Cosmo 等(2015a)还研究了 tDCS 对减少 ADHD 认知损害的效果, 对 ADHD 患者采用平行、随机、双盲、假对照实验, 检查 tDCS 调节 ADHD 成人抑制控制的功效。30 名 ADHD 患者(18~65 岁)被随机分配到每个组, 在患者左侧 DLPFC 施加单个疗程 1 mA 的阳极刺激或假刺激, 并在刺激前后执行 Go-Nogo 任务。非参数双样本秩和检验显示, 两组 ADHD 患者(tDCS 组和假刺激组)在 Go-Nogo 任务中的行为表现没有显著差异, 经刺激后的两组 ADHD 患者在任务中的正确反应、冲动和遗漏错误的差异很小。该研究结果不支持使用阳极刺激左侧 DLPFC 可以作为改善 ADHD 成人抑制控制的方法。但 Cachoeira 等(2017)在 ADHD 患者(18~45 岁)右侧 DLPFC 施加 2 mA 的阳极刺激, 左侧 DLPFC 施加 2 mA 的阴极刺激, 该试验一共进行 5 天, 每天 20 分钟。ADHD 症状由成人 ADHD 自填量表(Adult ADHD Self-Report Scale, ASRS)和席汉残疾量表(Sheehan Disability Scale, SDS)测量。结果发现, 与假刺激组相比, 阳极组 ASRS 中的注意力不集中和 SDS 的分数显著降低。此外, 还检测到阳极 tDCS 组 ASRS 总分较低的趋势。后续数据分析显示, 在 ASRS 注意力不集中、SDS 和 ASRS 总分中, 时间和治疗之间呈正相关。短期应用 tDCS 可以改善成人 ADHD 的症状, 且这种改善后的效果在刺激结束后还会持续。

以上研究结果之所以有差异，可能和以下因素有关。首先，Cosmo 等人(2015a, 2015b)的被试只接受了在左侧 DLPFC 进行单个疗程的电流强度为 1 mA 的阳极刺激，而 Cachoeira 等(2017)的被试则在右侧 DLPFC 进行了 5 次电流强度为 2 mA 的阳极刺激。Cachoeira 等人选择刺激右侧 DLPFC 是由于该区域能够减少 ADHD 患者在注意任务中的激活(Hart, Radua, Nakao, Mataix-Cols, & Rubia, 2013)；此外，阳极刺激右侧 DLPFC 已被证实可以改善健康人群的工作记忆(Berryhill & Jones, 2012; Jeon & Han, 2012; Giglia et al., 2014; Wu et al., 2014)。由此可以看出，选择不同的刺激区域和刺激强度及时间会影响 tDCS 治疗成人 ADHD 的效果。

综上，tDCS 对改善成人 ADHD 症状和功能存在一定的疗效，且治疗效果与刺激区域、刺激强度和时长息息相关，但是仍需要标准化的研究方案来确定应用的极性和频率，且未来的研究还需要更大的样本量来评估 tDCS 在这一人群中的临床疗效。

3.3.3　tDCS 治疗 ADHD 的作用机制探讨

目前，关于 ADHD 的病因及具体机制并不彻底明确，对 tDCS 改善 ADHD 症状和认知功能的机制目前也尚不完全清楚，但很有可能与受损神经环路的再激活有关，也可能与不良行为的抑制有关。本文主要从 tDCS 的作用原理、DLPFC 的功能及复杂的脑网络三个方面进行探讨。

tDCS 作为一种无创脑刺激技术，可以对已发生病理性改变进行修复，还可以促进患者的生理可塑性，从而减少症状，促进病人的康复(Kuo, Paulus, & Nitsche, 2014)。根据 tDCS 的原理，它不仅能调节目标脑区的兴奋性及神经可塑性，还能通过脑区间的功能连接影响远距离皮层及皮层下的脑区活动(李雪姣，邹枝玲，2016; Sotnikova et al., 2017)。以往大量研究表明 ADHD 患者的前额叶皮层存在异常，其中 DLPFC 是前额叶皮层中认知网络控制重要部分(Disner, Beevers, Haigh, & Beck, 2011)。而 tDCS 通过刺激 DLPFC 达到认知功能的改善，从而实现治疗 ADHD 的目的。

额叶作为大脑的功能中枢，对社会性抑制和冲动控制起重要作用，如果其功能受损可能导致计划能力及注意功能的失调。DLPFC 负责注意、工作记忆和执行控制。Gill, Shah-Basak 和 Hamilton (2015)采用 tDCS 刺激左侧 DLPFC，发现被试的工作记忆任务完成得又快又准确。由于 ADHD 患者前额叶皮层觉醒不足和工作记忆缺陷有关，而阳极 tDCS 刺激 DLPFC 能够调节前额叶活动增加其工作记忆性能以及改善工作记忆网络的活性和连接性(Sotnikova et al., 2017)。另外，刺激前额叶皮层区域的 DLPFC 还可以改善 ADHD 的行为抑制、记忆和注意力(Soltaninejad et al., 2015; Ditye, Jacobson, Walsh, & Lavidor, 2012; Fregni et al., 2005)。上述研究在一定程度上提供了一些证据，即在前额叶皮层施加 tDCS 的有效性可能是通过改变工作记忆相关刺激的信息加工过程而实现的。

在脑网络和功能连接方面，前额叶的功能并不是相互独立的，它们通过接触纤维与纹状体、丘脑和皮层结构相结合，形成环路结构，发挥整体功能(Zhu et al., 2016) (见图 1)。而以往的研究表明，ADHD 患者的皮层-纹状体-丘脑-皮层环路异常(CSTC) (Silk et al., 2016; Xia et al, 2012; Shi et al., 2013)。其中，DLPFC-CSTC 环路涉及调节持续注意和问题解决，因此也被称为持续注意和执行功能环路。该环路中的神经脉冲起源于 DLPFC，并投射到纹状体中的尾状核，然后扩散至丘脑，最后返回到 DLPFC。该环路调节执行功能、问题解决、认知功能以及不同任务的注意力分配。DLPFC 网络未激活或激活程度低会导致任务完成困难及维持大脑工作失败(Zhu et al., 2016)，这可以解释诸如执行功能障碍、注意力不集中等

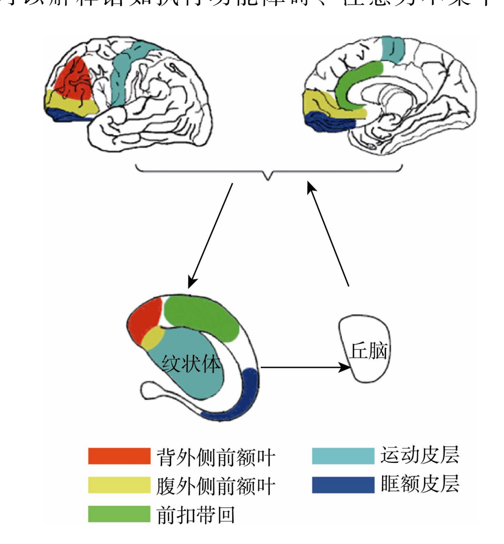


图 1　皮层—纹状体—丘脑—皮层的神经环路模型
资料来源：Zhu et al., 2016，有修改。彩图见电子版

ADHD 症状与该脑网络异常有关。而 tDCS 能够增强大脑功能的连接性(Cosmo et al., 2015b), 还能影响更远的大脑区域的功能连接(Sotnikova et al., 2017)。此外, tDCS 还能通过提高皮层兴奋性促进大脑功能网络更好地解决即将到来的认知需求(Peña-Gómez et al., 2012), 从而使患者受损的认知功能得到改善。

4 总结与展望

tDCS 治疗 ADHD 儿童的研究, 虽然在理论和临床应用取得一定的成果, 但仍然存在一些尚待解决的问题和需进一步完善之处, 未来研究可以针对以下几个方面进行深入探讨:

第一, 进一步验证 tDCS 的有效性。Soltaninejad 等人(2015)使用阳极刺激左侧 DLPFC 可以作为改善 ADHD 患者的抑制控制, 但 Cosmo 等人(2015a)的研究没有证明阳极刺激左侧 DLPFC 可以改善抑制控制。因此, 未来研究有必要进一步验证 tDCS 治疗 ADHD 的有效性, 以确定 tDCS 治疗 ADHD 是否真的有效。此外, 前人研究的样本量大多较小, 因此有必要对其疗效进行大样本验证。

第二, 确定适宜的刺激参数(如, 刺激位置、频率、强度和持续时间等)。DLPFC 脑区在 ADHD 中具有重要作用, 且处于大脑的浅层区, 所以现有的研究大多以 DLPFC 为刺激点。但是 DLPFC 包括左右两侧, tDCS 刺激也有着阳极和阴极之分, 因此即使刺激同一个脑区 DLPFC, 也有着不同的组合方式(多达 6 种)。目前并没有确定哪种刺激位置有着最佳效果, 这需要在未来进一步探索。tDCS 刺激的电流强度和刺激时间既影响刺激效果, 又影响安全性(张大山, 史慧颖, 刘威, 邱江, 范丰慧, 2015), 未来的研究应探索最适宜的电流强度及刺激时间。

第三, 考虑个体差异。Truong, Magerowski, Blackburn, Bikson 和 Alonso-Alonso (2013)的研究表明, 不同个体的大脑组织(头皮, 脂肪, 颅骨, 脑脊液, 灰、白质)在解剖上存在着显著差异。当对不同个体采用同一刺激参数时, 这些不同的脑组织将会引发不同的电流分布(Truong et a1., 2013)。也就是说, 同一实验中被试得到的真实电流刺激其实是不一致的(Kim et a1., 2014)。因此有必要根据单个被试的 MRI 数据, 给每个被试建立一个单独的模型, 以进一步提升结果的一致性, 并增加 tDCS 的有效性(Datta, Truong, Minhas, Parra, & Bikson, 2012)。

第四, 考虑对 ADHD 进行分型治疗。tDCS 的实证研究, 主要是把 ADHD 患者分为儿童、青少年及成人, 没有研究针对不同 ADHD 亚型进行治疗。以往研究证明不同亚型的 ADHD 患者其脑功能存在差异(张晓燕等, 2015; Spencer et al., 2013)。因此, 有必要对 ADHD 进行分型研究, 对最适宜的 ADHD 亚型进行 tDCS 治疗, 使其在最大程度上发挥功效。

第五, 可以将 tDCS 与其他疗法相联合。有研究发现, tDCS 联合药物治疗的效果更好(Brunoni et al., 2013)。由于药物治疗起效慢, 而 tDCS 治疗起效快且安全有效, 并且疗效的持续时间长。因此, 在药物治疗的早期加以 tDCS 治疗, 可以有效控制 ADHD 的症状。此外, 有研究发现 tDCS 配合行为训练可以使行为训练的效果更好(Clarke, Browning, Hammond, Notebaert, & MacLeod, 2014)。治疗 ADHD 有多种干预手段, tDCS 可以将这些干预手段的优势结合起来, 为 ADHD 提供更有效的治疗方式。

参考文献

靳彦琴, 姚梅玲, 段桂琴, 王亚哲. (2015). 脑电生物反馈治疗注意缺陷多动障碍患儿疗效分析. *兰州大学学报(医学版), 41*(1), 68–70, 74.

李雪姣, 邹枝玲. (2016). 经颅直流电刺激技术在物质依赖治疗中的应用. *心理科学进展, 24*(9), 1398–1408.

静进. (2012). 儿童注意缺陷多动障碍诊疗进展. *实用儿科临床杂志, 27*(12), 965–970.

王晓静, 汤永隆, 李兵. (2016). 经颅直流电刺激(tDCS)在成瘾中的研究进展. *心理学进展, 6*(3), 264–268.

谢娜, 孙龙伟, 徐守军, 曾伟彬. (2016). 儿童注意缺陷多动障碍脑功能及功能连接研究. *磁共振成像, 7*(6), 412–416.

张大山, 史慧颖, 刘威, 邱江, 范丰慧. (2015). 经颅直流电刺激在抑郁症治疗中的应用. *心理科学进展, 23*(10), 1789–1798.

张晓燕, 杨闯, 梁艳, 林海西, 杜松妹, 王维千, ... 唐闻捷. (2015). 注意缺陷多动障碍亚型间脑 fMRI 低频振幅差异. *温州医科大学学报, 45*(2), 100–105.

朱庆庆, 古桂雄, 花静. (2015). 注意缺陷多动障碍儿童家庭环境危险因素研究. *中国妇幼保健, 30*(7), 1074–1077.

Alexander, G. E., DeLong, M. R., & Strick, P. L. (1986).

Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annual Review of Neuroscience, 9*(1), 357–381.

American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5)* (5th ed.). Washington DC: American Psychiatric Publishing.

Andrade, A. C., Magnavita, G. M., Allegro, J. V. B. N., Neto, C. E. B. P., de Cássia Saldanha Lucena, R., & Fregni, F. (2014). Feasibility of transcranial direct current stimulation use in children aged 5 to 12 years. *Journal of Child Neurology, 29*(10), 1360–1365.

Antal, A., Kincses, T. Z., Nitsche, M. A., Bartfai, O., & Paulus, W. (2004). Excitability changes induced in the human primary visual cortex by transcranial direct current stimulation: Direct electrophysiological evidence. *Investigative Ophthalmology & Visual Science, 45*(2), 702–707.

Bandeira, I. D., Guimarães, R. S. Q., Jagersbacher, J. G., Barretto, T. L., de Jesus-Silva, J. R., Santos, S. N., ... Lucena, R. (2016). Transcranial direct current stimulation in children and Adolescents with Attention-Deficit/ Hyperactivity Disorder (ADHD): A pilot study. *Journal of Child Neurology, 31*(7), 918–924.

Beiser, D. G., Hua, S. E., & Houk, J. C. (1997). Network models of the basal ganglia. *Current Opinion in Neurobiology, 7*(2), 185–190.

Berger, A., & Posner, M. I. (2000). Pathologies of brain attentional networks. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 24*(1), 3–5.

Berryhill, M. E., & Jones, K. T. (2012). tDCS *selectively* improves working memory in older adults with more education. *Neuroscience Letters, 521*(2), 148–151.

Booth, J. R., Burman, D. D., Meyer, J. R., Lei, Z., Trommer, B. L., Davenport, N. D., ... Mesulam M. M. (2005). Larger deficits in brain networks for response inhibition than for visual selective attention in attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Journal of Child Psychology and Psychiatry, 46*(1), 94–111.

Brunoni, A. R., Valiengo, L., Baccaro, A., Zanão, T. A., de Oliveira, J. F., Goulart, A., ... Fregni, F. (2013). The sertraline vs electrical current therapy for treating depression clinical study: Results from a factorial, randomized, controlled trial. *JAMA Psychiatry, 70*(4), 383–391.

Cachoeira, C. T., Leffa, D. T., Mittelstadt, S. D., Mendes, L. S. T., Brunoni, A. R., Pinto, J. V., ... Schestatsky, P. (2017). Positive effects of transcranial direct current stimulation in adult patients with attention-deficit/ hyperactivity disorder A pilot randomized controlled study. *Psychiatry Research, 247*, 28–32.

Caye, A., Rocha, T. B.-M., Anselmi, L., Murray, J., Menezes, A. M., Barros, F. C., ... Rohde, L. A. (2016). Attention-deficit/hyperactivity disorder trajectories from childhood to young adulthood: Evidence from a birth cohort supporting a late-onset syndrome. *JAMA Psychiatry, 73*(7), 705–712.

Clarke, P. J. F., Browning, M., Hammond, G., Notebaert, L., & MacLeod, C. (2014). The causal role of the dorsolateral prefrontal cortex in the modification of attentional bias: Evidence from transcranial direct current stimulation. *Biological Psychiatry, 76*(12), 946–952.

Cosmo, C., Baptista, A. F., de Araújo, A. N., do Rosário, R. S., Miranda, J. G. V., Montoya, P., & de Sena, E. P. (2015a). A randomized, double-blind, sham-controlled trial of transcranial direct current stimulation in attention-deficit/hyperactivity disorder. *PLoS One, 10*(8), e0135371.

Cosmo, C., Ferreira, C., Miranda, J. G. V., do Rosário, R. S., Baptista, A. F., Montoya, P., & de Sena, E. P. (2015b). Spreading effect of tDCS in individuals with attention-deficit/hyperactivity disorder as shown by functional cortical networks: A randomized, double-blind, sham-controlled trial. *Frontiers in Psychiatry, 6*, 111.

Datta, A., Truong, D., Minhas, P., Parra, L. C., & Bikson, M. (2012). Inter-individual variation during transcranial direct current stimulation and normalization of dose using MRI-derived computational models. *Frontiers in Psychiatry, 3*, 91.

Disner, S. G., Beevers, C. G., Haigh, E. A., & Beck, A. T. (2011). Neural mechanisms of the cognitive model of depression. *Nature Reviews Neuroscience, 12*(8), 467–477.

Ditye, T., Jacobson, L., Walsh, V., & Lavidor, M. (2012). Modulating behavioral inhibition by tdcs combined with cognitive training. *Experimental Brain Research, 219*(3), 363–368.

Dulcan, M. (1997). Practice parameters for the assessment and treatment of children, adolescents, and adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry, 36*(10), 85S–121S.

Durston, S., Pol, H. E. H., Schnack, H. G., Buitelaar, J. K., Steenhuis, M. P., Minderaa, R. B., … van Engeland, H. (2004). Magnetic resonance imaging of boys with attention-deficit/hyperactivity disorder and their unaffected siblings. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry, 43*(3), 332–340.

Fregni, F., Boggio, P. S., Nitsche, M., Bermpohl, F., Antal, A., Feredoes, E., ... Pascual-Leone, A. (2005). Anodal transcranial direct current stimulation of prefrontal cortex enhances working memory. *Experimental Brain Research, 166*(1), 23–30.

Giglia, G., Brighina, F., Rizzo, S., Puma, A., Indovino, S., Maccora, S., ... Fierro, B. (2014). Anodal transcranial direct current stimulation of the right dorsolateral prefrontal cortex enhances memory-guided responses in a visuospatial working memory task. *Functional Neurology, 29*(3), 189–193.

Gilbert, D. L., Isaacs, K. M., Augusta, M., MacNeil, L. K., & Mostofsky, S. H. (2011). Motor cortex inhibition: A marker of ADHD behavior and motor development in children. *Neurology, 76*(7), 615–621.

Gill, J., Shah-Basak, P. P., & Hamilton, R. (2015). It's the thought that counts: Examining the task-dependent effects of transcranial direct current stimulation on executive function. *Brain Stimulation, 8*(2), 253–259.

Gillick, B. T., Feyma, T., Menk, J., Usset, M., Vaith, A., Wood, T. J., ... Krach, L. E. (2015). Safety and feasibility of transcranial direct current stimulation in pediatric hemiparesis: Randomized controlled preliminary study. *Physical Therapy, 95*(3), 337–349.

González-Castro, P., Cueli, M., Rodríguez, C., García, T., & Álvarez, L. (2016). Efficacy of neurofeedback versus pharmacological support in subjects with ADHD. *Applied Psychophysiology and Biofeedback, 41*(1), 17–25.

Hart, H., Radua, J., Nakao, T., Mataix-Cols, D., & Rubia, K. (2013). Meta-analysis of functional magnetic resonance imaging studies of inhibition and attention in attention-deficit/hyperactivity disorder: Exploring task-specific, stimulant medication, and age effects. *JAMA Psychiatry, 70*(2), 185–198.

Jackson, S. R., Marrocco, R., & Posner, M. I. (1994). Networks of anatomical areas controlling visuospatial attention. *Neural Networks, 7*(6–7), 925–944.

Jacobson, L., Koslowsky, M., & Lavidor, M. (2012). tDCS polarity effects in motor and cognitive domains: A meta-analytical review. *Experimental Brain Research, 216*(1), 1–10.

Jeon, S. Y., & Han, S. J. (2012). Improvement of the working memory and naming by transcranial direct current stimulation. *Annals of Rehabilitation Medicine, 36*(5), 585–595.

Kim, J.-H., Kim, D.-W., Chang, W. H., Kim, Y.-H., Kim, K., & Im, C.-H. (2014). Inconsistent outcomes of transcranial direct current stimulation may originate from anatomical differences among individuals: Electric field simulation using individual MRI data. *Neuroscience Letters, 564*, 6–10.

Krishnan, C., Santos, L., Peterson, M. D., & Ehinger, M. (2015). Safety of noninvasive brain stimulation in children and adolescents. *Brain Stimulation, 8*(1), 76–87.

Kuo, M.-F., Paulus, W., & Nitsche, M. A. (2014). Therapeutic effects of non-invasive brain stimulation with direct currents (tDCS) in neuropsychiatric diseases. *NeuroImage, 85*, 948–960.

Leffa, D. T., de Souza, A., Scarabelot, V. L., Medeiros, L. F., de Oliveira, C., Grevet, E. H., ... Torres, I. L. S. (2016). Transcranial direct current stimulation improves short-term memory in an animal model of attention-deficit/hyperactivity disorder. *European Neuropsychopharmacology, 26*(2), 368–377.

Liang, S. F., Hsieh, T.-H., Chen, P.-T., Wu, M.-L., Kung, C.-C., Lin, C.-Y., & Shaw, F.-Z. (2012). Differentiation between resting-state fMRI data from ADHD and normal subjects: Based on functional connectivity and machine learning. In *2012 International Conference on Fuzzy Theory and It's Applications (iFUZZY)* (pp. 294–298). Taichung, Taiwan: IEEE.

Mattai, A., Miller, R., Weisinger, B., Greenstein, D., Bakalar, J., Tossell, J., ... Gogtay, N. (2011). Tolerability of transcranial direct current stimulation in childhood-onset schizophrenia. *Brain Stimulation, 4*(4), 275–280.

Moliadze, V., Andreas, S., Lyzhko, E., Schmanke, T., Gurashvili, T., Freitag, C. M., & Siniatchkin, M. (2015a). Ten minutes of 1mA transcranial direct current stimulation was well tolerated by children and adolescents: Self-reports and resting state EEG analysis. *Brain Research Bulletin, 119*, 25–33.

Moliadze, V., Schmanke, T., Andreas, S., Lyzhko, E., Freitag, C. M., & Siniatchkin, M. (2015b). Stimulation intensities of transcranial direct current stimulation have to be adjusted in children and adolescents. *Clinical Neurophysiology, 126*(7), 1392–1399.

Munz, M. T., Prehn-Kristensen, A., Thielking, F., Mölle, M., Göder, R., & Baving, L. (2015). Slow oscillating transcranial direct current stimulation during non-rapid eye movement sleep improves behavioral inhibition in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Frontiers in Cellular Neuroscience, 9*, 307.

Nitsche, M. A., Boggio, P. S., Fregni, F., & Pascual-Leone, A. (2009). Treatment of depression with transcranial direct current stimulation (tDCS): A review. *Experimental Neurology, 219*(1), 14–19.

Nitsche, M. A., Fricke, K., Henschke, U., Schlitterlau, A., Liebetanz, D., Lang, N., ... Paulus, W. (2003). Pharmacological modulation of cortical excitability shifts induced by transcranial direct current stimulation in humans. *The Journal of Physiology, 553*(1), 293–301.

Oliveira, J. F., Zanão, T. A., Valiengo, L., Lotufo, P. A., Benseñor, I. M., Fregni, F., & Brunoni, A. R. (2013). Acute working memory improvement after tDCS in antidepressant-free patients with major depressive disorder.

Neuroscience Letters, 537, 60–64.

Peña-Gómez, C., Sala-Lonch, R., Junqué, C., Clemente, I. C., Vidal, D., Bargalló, N., ... Bartrés-Faz, D. (2012). Modulation of large-scale brain networks by transcranial direct current stimulation evidenced by resting-state functional MRI. *Brain Stimulation, 5*(3), 252–263.

Poreisz, C., Boros, K., Antal, A., & Paulus, W. (2007). Safety aspects of transcranial direct current stimulation concerning healthy subjects and patients. *Brain Research Bulletin, 72*(4–6), 208–214.

Prehn-Kristensen, A., Munz, M., Göder, R., Wilhelm, I., Korr, K., Vahl, W., ... Baving, L. (2014). Transcranial oscillatory direct current stimulation during sleep improves declarative memory consolidation in children with attention-deficit/hyperactivity disorder to a level comparable to healthy controls. *Brain Stimulation, 7*(6), 793–799.

Schulz, K. P., Newcorn, J. H., Fan, J., Tang, C. Y., & Halperin, J. M. (2005). Brain activation gradients in ventrolateral prefrontal cortex related to persistence of ADHD in adolescent boys. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry, 44*(1), 47–54.

Shi, J., Wang, Y., Ceschin, R., An, X., Lao, Y., Vanderbilt, D., ... Leporé, N. (2013). A multivariate surface-based analysis of the putamen in premature newborns: Regional differences within the ventral striatum. *PLoS One, 8*(7), e66736.

Silk, T. J., Vilgis, V., Adamson, C., Chen, J., Smit, L., Vance, A., & Bellgrove, M. A. (2016). Abnormal asymmetry in frontostriatal white matter in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Brain Imaging and Behavior, 10*(4), 1080–1089.

Smith, R. C., Boules, S., Mattiuz, S., Youssef, M., Tobe, R. H., Sershen, H., ... Davis, J. M. (2015). Effects of transcranial direct current stimulation (tDCS) on cognition, symptoms, and smoking in schizophrenia: A randomized controlled study. *Schizophrenia Research, 168*(1–2), 260–266.

Snyder, S., Quintana, H., Sexson, S. P., Knott, P., Haque, A. F. M., & Reynolds, D. A. (2008). Blinded, multi-center validation of EEG and rating scales in identifying ADHD within a clinical sample. *Psychiatry Research, 159*(3), 346–358.

Soff, C., Sotnikova, A., Christiansen, H., Becker, K., & Siniatchkin, M. (2017). Transcranial direct current stimulation improves clinical symptoms in adolescents with attention deficit hyperactivity disorder. *Journal of Neural Transmission, 124*(1), 133–144.

Soltaninejad, Z., Nejati, V., & Ekhtiari, H. (2015). Effect of anodal and cathodal transcranial direct current stimulation on DLPFC on modulation of inhibitory control in ADHD. *Journal of Attention Disorders, 101*(4), 291–302.

Sonuga-Barke, E. J. S. (2005). Causal models of attention-deficit/hyperactivity disorder: From common simple deficits to multiple developmental pathways. *Biological Psychiatry, 57*(11), 1231–1238.

Sotnikova, A., Soff, C., Tagliazucchi, E., Becker, K., & Siniatchkin, M. (2017). Transcranial direct current stimulation modulates neuronal networks in attention deficit hyperactivity disorder. *Brain Topography, 30*(5), 656–672.

Spencer, T. J., Brown, A., Seidman, L. J., Valera, E. M., Makris, N., Lomedico, A., ... Biederman, J. (2013). Effect of psychostimulants on brain structure and function in ADHD: A qualitative literature review of MRI-based neuroimaging studies. *The Journal of Clinical Psychiatry, 74*(9), 902–917.

Toone, B. (2004). Attention deficit hyperactivity disorder in adulthood. *Journal of Neurology Neurosurgery & Psychiatry, 75*(4), 523–525.

Truong, D. Q., Magerowski, G., Blackburn, G. L., Bikson, M., & Alonso-Alonso, M. (2013). Computational modeling of transcranial direct current stimulation (tDCS) in obesity: Impact of head fat and dose guidelines. *NeuroImage: Clinical, 2*, 759–766.

Valera, E. M., Faraone, S. V., Murray, K. E., & Seidman, L. J. (2007). Meta-analysis of structural imaging findings in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry, 61*(12), 1361–1369.

Wankerl, B., Hauser, J., Makulska-Gertruda, E., Reißmann, A., Sontag, T. A., Tucha, O., & Lange, K. W. (2014). Neurobiology of attention deficit hyperactivity disorder. *Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie, 82*(1), 9–29.

Wei, H., Zou, H., Sheikh, A. M., Malik, M., Dobkin, C., Brown, W. T., & Li, X. (2011). IL-6 is increased in the cerebellum of autistic brain and alters neural cell adhesion, migration and synaptic formation. *Journal of Neuroinflammation, 8*, 52.

Wu, Y.-J., Tseng, P., Chang, C.-F., Pai, M.-C., Hsu, K.-S., Lin, C.-C., & Juan, C.-H. (2014). Modulating the interference effect on spatial working memory by applying transcranial direct current stimulation over the right dorsolateral prefrontal cortex. *Brain and Cognition, 91*, 87–94.

Xia, S., Li, X., Kimball, A. E., Kelly, M. S., Lesser, I., & Branch, C. (2012). Thalamic shape and connectivity abnormalities in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Psychiatry Research: Neuroimaging, 204*(2–3), 161–167.

Yang, H., Wu, Q.-Z., Guo, L.-T., Li, Q.-Q., Long, X.-Y., Huang, X- Q., ... Gong, Q.-Y. (2011). Abnormal

spontaneous brain activity in medication-naive ADHD children: A resting state fMRI study. *Neuroscience Letters, 502*(2), 89–93.

Zaehle, T., Sandmann, P., Thorne, J. D., Jäncke, L., & Herrmann, C. S. (2011). Transcranial direct current stimulation of the prefrontal cortex modulates working memory performance: Combined behavioural and electrophysiological evidence. *BMC Neuroscience, 12*, 2.

Zhu, Y., Yang, D., Ji, W., Huang, T., Xue, L., Jiang, X., ... Wang, F. (2016). The relationship between neurocircuitry dysfunctions and attention deficit hyperactivity disorder: A review. *Biomed Research International, 2016*, 3821579.

Application of transcranial direct current stimulation in the treatment of attention deficit hyperactivity disorder

CHENG Mei[1]; YANG Yan[1]; YIN Huazhan[2]

([1] *College of Educational Science, Chongqing Normal University, Chongqing* 401331*, China*)

([2] *Cognition and Human Behavior Key Laboratory of Hunan Province, Hunan Normal University, Changsha 410081, China*)

Abstract: Transcranial direct current stimulation (tDCS) treatment of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) is selecting the patient dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) as a stimulating area, by adjusting the cortical excitability, alleviate ADHD symptoms and improve impaired cognitive functions. In view of the problem of tDCS in ADHD treatment, the future from effectiveness, determine the optimal stimulation parameters, individual differences, different subtypes and in combination with other therapies using these five aspects to further study.

Key words: attention deficit hyperactivity disorder; transcranial direct current stimulation; dorsolateral prefrontal cortex